

**ELECTRODE STRUCTURE FOR IONTOPHORESIS**

Publication number: JP8000743

Publication date: 1996-01-09

Inventor: MORI KENJI; KONNO TAKESHI

Applicant: HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO

Classification:

- International: A61N1/04; A61N1/30; A61N1/04; A61N1/30; (IPC1-7): A61N1/30

- European: A61N1/04; A61N1/30

Application number: JP19940165979 19940625

Priority number(s): JP19940165979 19940625; CA19952229604 19950814; WO1995JP01619 19950814

Also published as:



WO9708848 (A)

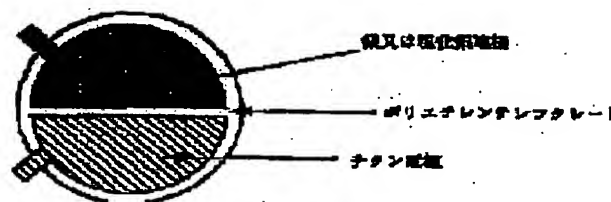
CA2229604 (C)

Report a data error here

**Abstract of JP8000743**

**PURPOSE:** To provide an electrode structure to safely transport only sufficient quantity of physiologically active substance into an organism in application through skin and mucosa by constituting an electrode structure for iontophoresis mounting a polar electrode and a non-polar electrode parallelly.

**CONSTITUTION:** This electrode structure for iontophoresis is used to transport physiologically active substance into an organism in the medical field. The electrode structure is constituted by mounting a polar electrode and non-polar electrode parallelly. As the materials for the electrodes, platinum, titanium, carbon, etc., for instance, are used as those for polar electrodes and silver/silver chloride, etc., for non-polar electrodes. By combining these materials with a relating conductor (donor side element) or a non-relating conductor (receiver side element), an effective iontophoresis electrode structure material is obtained, thereby becomes possible to safely transport a sufficient quantity of physiologically active substance to an organism in application through skin and mucosa.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-743

(43) 公開日 平成8年(1996)1月9日

(51) Int.Cl.<sup>4</sup>

A61N 1/30

識別記号

庁内整理番号

FI

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1 FD (全5頁)

(21) 出願番号 特願平6-165979

(22) 出願日 平成6年(1994)6月25日

(71) 出願人 000160522

久光製薬株式会社

佐賀県鳥栖市田代大宮町408番地

(72) 発明者 森 健二

茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久

光製薬株式会社筑波研究所内

(72) 発明者 今野 健

東京都中央区日本橋小舟町5番7号 株式

会社アドバンス内

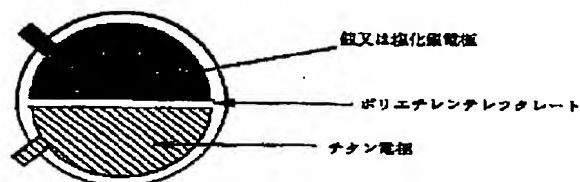
(74) 代理人 弁理士 加茂 裕邦

(54) 【発明の名称】 イオントフォレーシス用電極構造体

(57) 【要約】

【構成】 分極性電極と非分極性電極とを併せ有することを特徴とするイオントフォレーシス用電極構造体。

【効果】 イオントフォレーシス用電極として分極性電極と非分極性電極を併用することにより、経皮や経粘膜投与において生体内への生理活性物質、薬物の送達を十分な量、安全に輸送することを可能にし、刺激を生じることなく、薬物、生理活性物質を経皮経粘膜から送達することができる。



(2)

特開平8-743

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】分極性電極と非分極性電極とを併せ有することを特徴とするイオントフォレーシス用電極構造体。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、医療分野において、生理活性物質を生体内へ送達するために使用されるイオントフォレーシス用の電極に関する。

## 【0002】

【従来の技術】経皮や経粘膜から生理活性物質を吸収させることは血中濃度の持続化、消化管に対する副作用の軽減、投与の簡便さ等、数々の利点がある。しかしながら、経皮の物質透過性は低いために、十分な量を送達できる生理活性物質は限られていた。また経粘膜から高分子量の生理活性物質を送達する事は困難であった。

【0003】近年、フォノフォレーシスやイオントフォレーシスを利用した物理的促進法が研究されている。このうち、イオントフォレーシスはイオン化した生理活性物質を電流によって経皮、経粘膜から吸収させる方法で、注射剤に代わる投与方法として研究されている。通常、イオントフォレーシスの電極には白金、チタン、炭素等の分極性電極や銀/塩化銀等の非分極性電極が用いられている。しかし、これらを電極を単独で用いた場合、イオントフォレーシスにより十分な量の生理活性物質を送達する事はできなかった。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、従来のイオントフォレーシス技術では困難であった経皮経粘膜での刺激を生じること無く生理活性物質を生体内へ有効に送達し、生体内への生理活性物質の送達を十分量、安全に輸送することができる電極構造体を提供することを目的とする。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、分極性電極と非分極性電極とを併せ有することを特徴とするイオントフォレーシス用電極構造体を提供するものである。

【0006】電極の材料としては、例えば分極性電極には白金、チタン、炭素等が用いる事ができ、また非分極性電極としては銀/塩化銀等が用いられる。本発明は関導子（薬物を含有する側の電極）又は不関導子（薬物を含有しない側の電極）にこれら材料を組み合わせることにより、有効なイオントフォレーシス電極構造体を提供するものである。この構造体は、例えば図2のように構成するが、これに限定されるものではないことは勿論である。

【0007】本発明のようにイオントフォレーシスを用いて生理活性物質を投与する場合に2種類以上の電極を用いて通電することは新規技術である。本発明により経皮経粘膜投与において生体内への生理活性物質の送達を十分量、安全に輸送することを可能にしたものである。

2

【0008】本発明において用いられる生理活性物質（薬物）としては特に限定はないが、麻酔薬、鎮痛薬、抗食欲不振薬（anorexic）、駆虫薬、抗喘息薬、抗痙攣薬、下痢止め、抗偏頭痛製剤、酔い止め、制吐薬、抗腫瘍薬、抗パーキンソン病薬、痒み止め、解熱薬、交感神経作用薬、キサンチン誘導体、心血管製剤例えばカルシウム輸送路遮断薬、 $\beta$ -遮断薬、抗不整脈薬、降圧薬、利尿薬、全身・冠血管・抹精血管及び脳血管を含めた血管拡張薬、中枢神経系興奮薬、咳及び感冒用製剤、デコジエスタント（decogestant）、診断薬、ホルモン、睡眠薬、免疫抑制薬、筋弛緩薬、副交感神経抑制薬、副交感神経作用薬、精神興奮薬、鎮静薬、トランキライザー、抗炎症薬、抗関節炎薬、鎮痙薬、抗うつ薬、抗神経病薬、鎮痛薬、抗不安薬、麻酔性拮抗薬、抗癌薬、免疫抑制薬、抗ウイルス薬、抗生物質、食欲抑制薬、鎮吐薬、抗コリン薬、抗ヒスタミン薬、ホルモン薬、避妊薬、抗血栓形成薬などが例示されるが、これらに限定されるものではない。

【0009】その一部を例示すると、ペプチド類のインスリン、カルシトニン、カルシトニン関連遺伝子ペプチド、パンプレッシン、デスモプレッシン、プロチレリン（TRH）、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、黄体形成ホルモン放出因子（LH-RH）、成長ホルモン放出ホルモン（GRH）、神経成長因子（NGF）及びその他の放出因子、アンジオテンシン（アンジオテンシン）、副甲状腺ホルモン（PTH）、甲状腺刺激ホルモン（TSH、サイロトロピン）、卵巣刺激ホルモン（FSH）、黄体形成ホルモン（LH）、プロラクチン、血清性腺刺激ホルモン、HCG、成長ホルモン、ソマトスタチン、ソマトメジン、グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、セクレチン、エンドルフィン、エンケファリン、エンドセリン、コレストキニン、ニューロテンシン、インターフェロン、インターロイキン、トランスフェリン、エリスロポエチン、SOD、G-CSF、VIP、ムラミルジペプチド、コルチコトロピン、ウロガストロン、h-ANP等が挙げられるが、これらに限定はされない。

## 【0010】

【実施例】以下、実験例または実施例を示して本発明を詳細に説明する。実験例1ではラット（SD系ラット：250g）を背部固定し、拡散セルをセットし、インスリン溶液を適用し（投与量：25IU）、以下に述べるような関導子側コンパートメントとした。不関導子側は電極と一体となった塩化ナトリウム含有PVAゲルを適用した。関導子側を陰極に、不関導子側を陽極としてイオントフォレーシス電源装置と接続した。通電開始後経時的に4時間目まで血液を採取し、血中のインスリン濃度を測定すべく、実施例1-1、比較例1-1、1-2、1-3を実施した。

【0011】実施例1-1では実験開始直後から15分

3

間、関導子側はチタン電極を用い、不関導子側は銀電極を用いて12V通電し、その後45分間関導子側は塩化銀電極を、不関導子側は銀電極を用いて6V通電した場合、1時間目でインスリンの血中濃度は約1000 $\mu$ IU/mlで、4時間目までのインスリン血中濃度-時間曲線下面積AUC<sub>0-4h</sub>は、約1.3IU/ml $\cdot$ minを得ることができ(図3、図4参照)、皮膚に刺激は認められなかった(表1参照)。

【0012】一方、比較例1-1のように銀/塩化銀電極(関導子側を塩化銀電極、不関導子側を銀電極)を用いた場合、あるいは比較例1-2のように白金電極を用いた場合、いずれの場合も1時間までインスリンは皮膚をほとんど透過せず血液中インスリンを測定することはできなかった。比較例1-3のようにチタン電極のみで通電した場合、インスリンの血中濃度は1時間目で約500 $\mu$ IU/ml、4時間目までのインスリン血中濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>0-4h</sub>)は約0.5IU/ml $\cdot$ minが得られたが、実験終了後、皮膚観察すると刺激と思われる斑点が確認された。

【0013】以上に示す如く本発明のような分極性電極と非分極性電極とを併せ有する構造体を経皮的に用いる事によりインスリンを皮膚から安全に送達する事ができた。一方、比較例に示すように非分極性電極あるいは分極性電極を単独使用した場合、皮膚に刺激を生じること無くインスリンを生体内に送達することは困難であった。

【0014】また実験例2として、ハムスターの頬袋を摘出し、セロハンテープを用いて頬袋の角質層を取り除き経粘膜のモデル膜とした。この膜を透過実験用2-チャンバー拡散セルにセットし、donor側にはインスリン溶液(インスリン濃度60IU)を、receiver側にはリン酸緩衝液を適用した。donor側電極を陰極、receiver側電極を陽極としてイオントフォレーシス電源装置と接続し(図1参照、比較例の場合は切り替え装置無しで単一電極、実施例に用いた関導子側電極は図2参照)、実施例2-1、2-2、2-3及び比較例2-1、2-2、2-3を行った。

【0015】まず実施例2-1では実験開始直後から15分間、関導子側はチタン電極を、不関導子側は銀電極を用いて18V通電し、その後2時間45分、関導子側は塩化銀電極を不関導子側は銀電極を用いて3V通電した場合、1cm<sup>2</sup>当たり0.7IUのインスリンが粘膜を透過し、粘膜にも刺激は見られなかった。実施例2-2に示したように実験開始直後から15分間、関導子側はチタン電極を、不関導子側は銀電極を用い18V通電し、その後、2時間45分、関導子側は塩化銀電極を、不関導子側は銀電極を用いて6V通電した。この時、3時間で1cm<sup>2</sup>当たり3IUのインスリンが粘膜を透過した。さらに実施例2-3のように実験開始から5分間、関導子側はチタン電極を用い、不関導子側は銀電極

(3)

特開平8-743

4

を用いて6V通電し、その後、関導子側を塩化銀電極として10分間6Vを通電した(計15分間)。これを1周期とし、合計12周期(3時間)にわたって通電した(図6の電極タイムスケジュール参照)。この時、3時間で5IUのインスリンが粘膜を透過した(図5、表2参照)。

【0016】一方比較例2-1のように銀/塩化銀電極(関導子側を塩化銀電極、不関導子側を銀電極)を用いた場合、あるいは比較例2-2のように白金電極を用いた場合、いずれの場合も3時間までインスリンは皮膚をほとんど透過しなかった。また、比較例2-3のようにチタン電極を用い15分間は18Vをその後2時間45分間は3Vを通電した場合、インスリンは3時間目までに1cm<sup>2</sup>当たり約0.3IU透過したが、実験終了後粘膜を観察すると刺激と思われる斑点が確認できた。

【0017】この本発明の実施例2-1、2-2、2-3のような電極構造体を用いる事によりインスリンを刺激を生じることなく、経粘膜から送達する事ができた。一方比較例2-1、2-2、2-3のように、非分極性電極あるいは分極性電極の単独使用では刺激を生じることなくインスリンを粘膜透過させることはできなかった。以上述べたように本発明により、従来技術では難しかった生理活性物質の経皮、経粘膜から生体内へ送達が可能になった。

【0018】《作用》Ti、Al、Fe等の通常金属よりなる分極性電極は、通電により水を電解してOH<sup>-</sup>を発生する。これにより皮膚、粘膜等の組織の微視的溶解を生じ、さらに非分極性電極を用いてイオントフォレーシス投与する事により、安全で効率的に物質を送達する事ができる(electro-chemical-poration)。

【0019】《実験例1》ラット(SD系ラット250g)を背部固定し、拡散セルをセットし、インスリン溶液を適用し(投与量:25IU)、関導子側コンパートメントとした。不関導子側は電極と一体となった塩化ナトリウム含有PVAゲルを適用した。関導子側電極を陰極に、また不関導子側を陽極としてイオントフォレーシス電源装置と接続した。通電開始後、経時的に血液を採取し、血中のインスリン濃度を測定した。また、実験終了後に皮膚を観察した。通電する電極、通電時間は比較例、実施例にそれぞれ示した。AUC<sub>0-4h</sub>は台形法により算出した。

【0020】《比較例1-1》関導子側に塩化銀電極、不関導子側に銀電極を用い、実験開始から15分間は12Vを、その後45分間は3Vを通電した。

《比較例1-2》関導子側、不関導子側とも白金電極を用い、実験開始から15分間は12Vを、その後45分間は3Vを通電した。

《比較例1-3》関導子側、不関導子側ともチタン電極を用い、実験開始から15分間は12Vを、その後45分間は3Vを通電した。

(4)

特開平8-743

5

【0021】《実施例1-1》実験開始直後から15分間、関導子側はチタン電極を、不関導子側は銀電極を用いて12V通電し、その後、45分間は関導子側は塩化銀電極を、不関導子側は銀電極を用いて6V通電した。

【0022】《実験例2》ハムスター（シリアンゴールデンハムスター、体重100～150g）頬袋を摘出し、角質層をセロハンテープで取り除いた。その膜を透過実験用2チャンバー拡散セルにセットした。donor側コンパートメント（関導子側）にはインスリン溶液（インスリン濃度60IU）を、receiver側コンパートメント（不関導子側）にはリン酸緩衝液を適用した。donor側電極を陰極に、receiver側電極を陽極としてイオントフォレーシス電源装置と接続した（図1、図2参照）。実験終了後に粘膜を観察した。通電する電極、通電時間は比較例、実施例にそれぞれ示した。

【0023】《比較例2-1》関導子側に塩化銀電極、不関導子側に銀電極を用い、実験開始から15分間は18V通電し、その後、2時間45分は3V通電した。

《比較例2-2》関導子側、不関導子側とも白金電極を用い、実験開始から15分間は18V通電し、その後、2時間45分は3V通電した。

《比較例2-3》関導子側、不関導子側ともチタン電極を用い、実験開始から15分間は18V通電し、その後、2時間45分は3V通電した。

【0024】《実施例2-1》実験開始直後から15分間、関導子側はチタン電極を、不関導子側は銀電極を用いて18V通電し、その後2時間45分、関導子側は塩化銀電極を、不関導子側は銀電極を用いて3V通電した。

《実施例2-2》実験開始直後から15分間、関導子側はチタン電極を、不関導子側は銀電極を用いて18V通電し、その後、2時間45分、関導子側は塩化銀電極を、不関導子側は銀電極を用いて6V通電した。

《実施例2-3》実験開始から5分間、関導子側はチタン電極を、不関導子側は銀電極を用いて6V通電し、その後、関導子側を塩化銀電極として10分間は6Vを通電した（計15分間）。これを1周期とし、合計12周期（3時間）にわたって通電した（図6の電極タイムスケジュール参照）。

【0025】

【表 1】

6

| 皮膚刺激   | 刺激の有無 |
|--------|-------|
| 比較例1-1 | なし    |
| 比較例1-2 | なし    |
| 比較例1-3 | あり    |
| 実施例1-1 | なし    |

【0026】

【表 2】

| 粘膜刺激   | 刺激の有無 |
|--------|-------|
| 比較例2-1 | なし    |
| 比較例2-2 | なし    |
| 比較例2-3 | あり    |
| 実施例2-1 | なし    |
| 実施例2-2 | なし    |
| 実施例2-3 | なし    |

【0027】

【発明の効果】本発明は、イオントフォレーシスにおいて、その電極として分極性電極と非分極性電極を併用することにより、経皮や経粘膜投与において生体内への生理活性物質、薬物の送達を十分な量、安全に輸送することを可能にし、刺激を生じることなく、薬物、生理活性物質を経皮経粘膜から送達することができる。

30 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施例で使用した装置の概略図。

【図2】本発明の実施例で使用した装置における電極の概略図。

【図3】本発明の実施例における1時間目のインスリン血中濃度を示す図。

【図4】本発明の実施例におけるインスリン血中濃度時間曲線下面積を示す図。

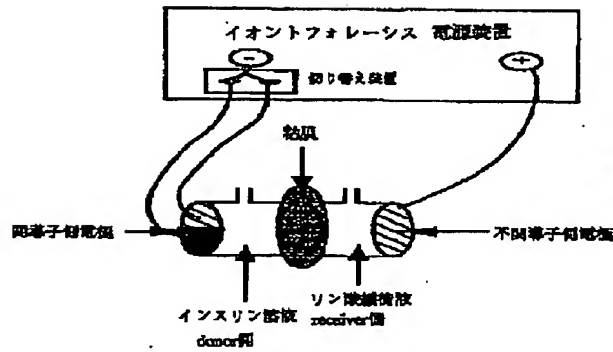
【図5】本発明の実施例における3時間目までのインスリン透過量を示す図。

40 【図6】電極タイムスケジュール。

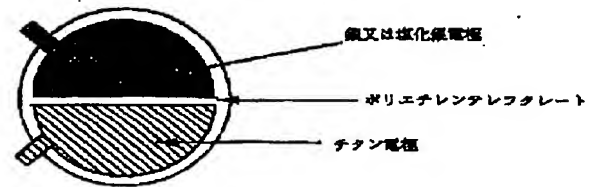
(5)

特開平8-743

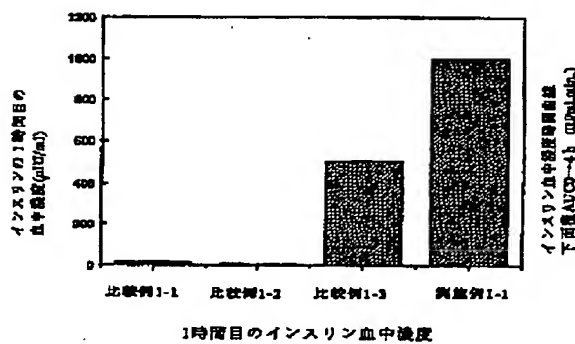
【図1】



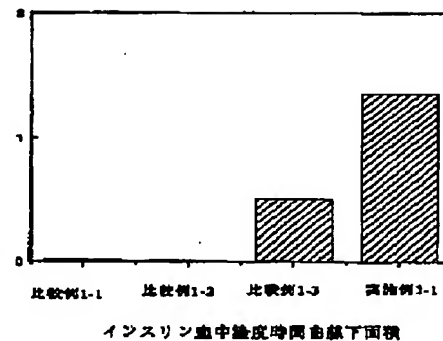
【図2】



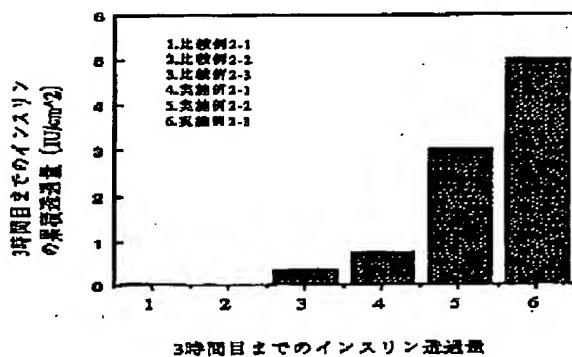
【図3】



【図4】



【図5】



【図6】

